

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(2,000円)

特 許 願

昭和46年8月8日

特許庁長官 井 土 武 久 殿

1. 発 明 の 名 称

S-トリアジン誘導体並びにその塩の製造法

2. 発 明 者

住所 滋賀県草津市新浜町上家敷29の7

氏名 増 田 清 (外1名)

3. 特 許 出 願 人

住所 東京都中央区日本橋本町4丁目7番地

名称 科 研 薬 化 工 株 式 会 社

4. 代 理 人

住所 東京都千代田区神田鍛冶町1丁目5番地(村山ビル)

氏名 (2370) 辨理士 山 田 正 實 (ほか1名)

5. 添 附 書 類 の 目 録

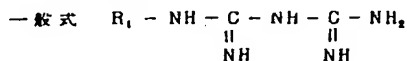
(1) 明 細 書	1 通
(2) 図 面	1 通
(3) 願 書 附 本	1 通
(4) 委 任 状	1 通

明 細 書

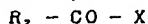
1. 発 明 の 名 称

S-トリアジン誘導体並びにその塩の製造法

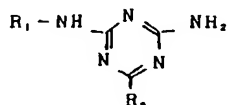
2. 特 許 請 求 の 範 囲



(但し、式中R₁は置換基を有し、又は有しないアルキル基、アリル基、若しくは複素環式残基を示す。)で表わされる置換ジグアニド又はその塩と一般式



(但し、式中R₂は水素、置換基を有し又は有しないアルキル基、アリル基若しくは複素環式残基、Xはハロゲンを示す。)で表わされる酸ハロゲン化物とを塩基性物質の存在で反応させることを特徴とする一般式



① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 48 - 28486

④公開日 昭48.(1973) 4.14

②特願昭 46 - 62744

②出願日 昭46.(1971) 8.18

審査請求 有 (全5頁)

庁内整理番号

⑤日本分類

6679 44

6224 44

6224 44

6224 44

16 E472

30 B4

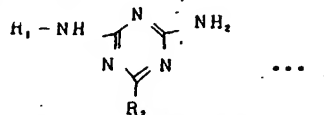
30 B0

30 B52

(但し、R₁、R₂は前記のものと同一のものを示す。)で表わされる新規化合物であるS-トリアジン誘導体並びにその塩の製造法。

3. 発 明 の 詳 細 な 説 明

本発明は一般式



(式中R₁並びにR₂は置換基を有し、又は有しないアルキル基、アルケニル基、アリル基若しくは複素環式残基等を示す。R₁で示される化合物には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、オニ-ブチル基、オニ-ブチル基、n-ペンチル基、ビニル基、n-プロペニル基、n-ブテニル基、フェニル基、ベンジル基、シクロアルキル基、ピロール基、ピロリジン、モルホリン等の残基、o-メチルフェニル基、m-メチルフェニル基、p-メチルフェニル基、p-フルオロフェニル基、p-クロロフェニル基、

p-プロモフェニル基、p-ヨードフェニル基、o-スルファヒドリルフェニル基、m-トリフルオロメチルフェニル基、2,5-ジメトキシフェニル基、p-ニトロフェニル基、p-アミノフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2-クロロ-6-メチルフェニル基、α-ナフチル基、β-ナフチル基等が挙げられる。R₂で示される化合物には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ウンデシル基、n-トリデシル基、n-ペンタデシル基、クロロメチル基、プロモメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、β-クロロエチル基、α-プロモエチル基、ビニル基、n-プロベニル基、フェニル基、o-クロロフェニル基、m-クロロフェニル基、p-クロロフェニル基、o-ニトロフェニル基、m-ニトロフェニル基、p-ニトロフェニル基、m-プロモフェニル基、p-プロモフェニル基、o-ヨードフェニル基、p-

ス作用、抗煙れん作用、血糖減少作用、又は利尿作用等広い生物活性を有する医薬として有効な化合物である。又原料として用いられる一般式Ⅱ及びⅢの化合物は安価に大量に提供され、操作が簡単で工業的に極めて有利である。

本発明の方法に於て、一般式Ⅱで表わされる置換ジグアニド塩は、公知の方法によりオーアミン塩又はその塩酸塩とジシアンジアミドを適当な溶媒例えば水アルコール等を用いるか又は用いることなく加熱下反応させて容易に得られる。一般式Ⅱの置換ジグアニド又はその塩と一般式Ⅲの酸ハロゲン化物との反応を実施するに当り、用いる酸ハロゲン化物剤としての塩基性物質は水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムが特に有利であり、その時用いる溶媒の種類は本発明の反応を阻止しない限り、いかなるものでもよいが、含水溶媒は酸ハロゲン化物と激しい反応を起すので無水溶媒を用いるのが好ましい。又、反応は一般に室温で行なわれ、その反応を完結させるためには、数時間～約50時間を要

メトキシフェニル基、3,5-ジニトロフェニル基、p-フェニルエチル基、ベンジル基、p-フェニルビニル基、β-ナフチル基、その他α位に置換基を有しないアルキル基、3-ピリジル基、アミノ基、ジフェニルアミノ基等が挙げられる。)で表わされる新規化合物であるS-トリアジン誘導体の製造法に関するものである。

本発明は一般式Ⅰで表わされる化合物を
一般式
$$R_1 - NH - \underset{\text{NH}}{\underset{|}{C}} - NH - \underset{\text{NH}}{\underset{|}{C}} - NH_2 \cdots \text{Ⅰ}$$

(但し、式中R₁は上記と同一のものを示す。)で表わされる化合物、あるいはその塩と

一般式
$$R_2 \cdot COX \cdots \text{Ⅱ}$$

(但し、式中R₂は上記と同一のものを示し、Xはハロゲンを示す。)で表わされる酸ハロゲン化物を塩基性物質の存在で反応させてS-トリアジン誘導体を合成する方法であつて必要に応じては更にその塩とするものである。

本発明の方法によつて得られる化合物は消炎作用、血管拡張作用、中枢神経抑制作用、抗ウイル

する。

本発明の方法によつて製造された一般式ⅠのS-トリアジン類は遊離塩基として又は遊離塩基を種々の酸と反応させて塩の形で使用出来る。このような塩として用いる酸は塩酸、硫酸、ニコチン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等、薬品上受け入れられる酸である。

以下実施例をあげて本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲は実施例により限定されるものではない。

山アセトン30mlに水酸化カリウム5.6gを加え、更にo-トリールジグアニド塩酸塩1.4gを加えてけん濁状態にし、発熱突沸を防ぐために、容器を氷浴中に浸し、ベンゾイルクロライド10mlを反応液中に滴下し、容器を時々軽く振り混ぜ攪拌を行い、反応を完了させるために1～2昼夜室温に放置した後、反応液に水を加えて放冷し、析出する結晶を濾取してn-ブタノールより再結晶を行なうと融点150℃の2-アミノ-4-(o-トル

イジノ) - 6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン 2.8g を得る。これに当量の塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。

(2) アセトン 30 ml に水酸化カリウム 4.2g を加え、更にフェニルジグアニド塩酸塩 5.35g を加えて振り混ぜ、氷冷しながら塩化アセチル 4 ml を滴下し 2 昼夜室温に放置した後、水を加えて放冷し、結晶を濾取してメタノールとジオキサンより再結晶を行なうと融点 179℃ の 2 - アミノ - 4 - アニリノ - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン 3g を得る。これに当量の硫酸を含む溶液を加えると硫酸塩を得る。

(3) アセトン 30 ml に水酸化カリウム 4.2g を加え、更に p - フルオロフェニルジグアニド塩酸塩 5.9g を加えて振り混ぜ、氷冷しながらベンゾイルクロライド 7.5 ml を滴下し、2 昼夜放置した後水を加えて放冷し結晶を濾取し n - ブタノールより再結晶を行なうと、融点 174℃ の 2 - アミノ - 4 - (p - フルオロア

ニリノ) - 6 - エチル - 1, 3, 5 - トリアジン 4.5g を得る。これに当量のメタンスルホン酸を含む溶液を加えるとメタンスルホン酸塩を得る。

(6) アセトン 30 ml に水酸化カリウム 4.2g を加え、更に o - トリール・フェニルジグアニド塩酸塩 5.7g を加えて振り混ぜ、氷冷しながら、アクリル酸クロライド 5 ml を滴下し、2 昼夜室温に放置した後、水を加えて放冷し、結晶を n - ブタノールより再結晶すると融点 169℃ の 2 - アミノ - 4 - (o - トリルイジノ) - 6 - ビニル - 1, 3, 5 - トリアジン 2g を得る。これに当量の塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。

(7) 無水エタノール 25 ml 中に水酸化カリウム 4.2g を加え、更に p - ニトロフェニルジグアニド塩酸塩 6.5g を加えて、容器を氷浴中に浸し、アセチルブロマイド 3.2 ml を滴下し、軽く振り混ぜた後、50 ~ 60℃ 湯浴中で 3 時

時間、48-28486^K(3)

ニリノ) - 6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン 2.5g を得る。これに当量のニコチン酸を含む溶液を加えるとニコチン酸塩を得る。

(4) アセトン 30 ml に水酸化カリウム 4.2g を加え、更に 2, 4 - ジメトキシフェニルジグアニド塩酸塩 6.9g を加えて振り混ぜ、氷冷しながらプロピオニルクロライド 3 ml を滴下し、2 昼夜室温に放置した後水を加えて放冷し、結晶をメタノールとジオキサンの混合溶媒より更に n - ブタノールより再結晶を行なうと融点 163℃ の 2 - アミノ - 4 - (2, 4 - ジメトキシアニリノ) - 6 - エチル - 1, 3, 5 - トリアジン 3.5g を得る。これに当量の酒石酸を含む溶液を加えると酒石酸塩を得る。

(5) アセトン 30 ml に水酸化カリウム 4.2g を加え、更に α - ナフチルジグアニド塩酸塩 6.5g を加えて振り混ぜ、氷冷しながら、プロピオニルクロライド 3 ml を滴下し、2 昼夜室温に放置した後、水を加えて放冷し、結晶をメタノール、ジオキサン混合溶媒より再結晶を行な

間加熱攪拌を行ない、1 昼夜室温に放置した後、反応液に水を加えて放冷し、析出する結晶を濾取して、n - ブタノールより再結晶を行なうと融点 177℃ の 2 - アミノ - 4 - (p - ニトロアニリノ) - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン 3.0g を得る。これに硫酸を含む溶液を加えると硫酸塩を得る。

(8) 無水エタノール 25 ml 中に水酸化カリウム 4.2g を加え、更に β - ナフチル・ジグアニド塩酸塩 6.6g を加え、容器を氷浴中に浸し、ベンゾイルブロマイド 5 ml を滴下し、振り混ぜ、50℃ 湯浴中で 1 時間加熱を行い、1 昼夜室温に放置した後反応液に水を加えて放冷し、析出する結晶を濾取し、メタノール中で活性炭処理をした結晶を n - ブタノールより再結晶を行なうと、融点 173 ~ 5℃ の 2 - アミノ - 4 - (β - ナフチルアミノ) - 6 - フェニル - 1, 3, 5 - トリアジン 2.3g を得る。これに当量のニコチン酸を含む溶液を加えるとニコチン酸塩を得る。

- (9) 無水エタノール 25 ml 中に水酸化ナトリウム 3.5 g を加え、更に *p*-プロモフェニルジグアニド塩酸塩 7.3 g を加えて混濁し、容器を氷浴中に侵し、振り混ぜながらヨウ化アセチル 5 ml を滴下した後、50~60℃で湯浴中で2時間加熱後、1昼夜放置し、反応液に水を加えて放冷すると結晶が析出する。結晶を*n*-ブタノールより再結晶すると、融点 208℃の 2-アミノ-4-(*p*-プロムアニリノ)-6-メチル-1,3,5-トリアジン 0.5 g を得る。これに当量の酒石酸を含む溶液を加えると酒石酸塩を得る。
- (10) アセトン 30 ml 中に水酸化ナトリウム 3.5 g を加え、更に *p*-フルオロフェニルジグアニド塩酸塩 5.9 g を加え、容器を氷浴中に侵し、軽く振り混ぜながらベンゾイルプロマイド 5 ml を滴下し、約 5 時間室温に放置後、水を加えて放冷し、析出する結晶を濾取し、*n*-ブタノールより再結晶を行なうと、融点 173℃の 2-アミノ-4-(*p*-フルオロアニリノ)-

- 6-フェニル-1,3,5-トリアジン 0.7 g を得る。これに当量のメタンスルホン酸を含む溶液を加えるとメタンスルホン酸塩を得る。
- (11) 無水エタノール 25 ml 中に水酸化カリウム 5 g を加え、更にフェニルジグアニド塩酸塩 5.4 g を加え、容器を氷浴中に侵し、軽く振り混ぜながら、ニコチン酸クロライド塩酸塩 4.5 g を加えて、50~60℃で湯浴中で3時間加熱後、1昼夜放置し、水を加えて析出する結晶を濾取し、*n*-ブタノールより再結晶を行なうと、融点 217℃の 2-アミノ-4-アニリノ-6-(3-ピリジル)-1,3,5-トリアジン 1 g を得る。これに当量の塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。
- (12) 無水エタノール 25 ml 中に水酸化カリウム 5 g を加え、更に *p*-トリールジグアニド塩酸塩 5.7 g を加え、容器を氷浴中に侵し、軽く振り混ぜながら、ニコチン酸クロライド塩酸塩 4.5 g を加えた後、50~60℃で湯浴中で3時間加熱する。1昼夜放置後、水を加えて

析出する結晶を濾取し、*n*-ブタノールより再結晶を行なうと融点 200℃の 2-アミノ-4-(*p*-トルイジノ)-6-(3-ピリジル)-1,3,5-トリアジン 1 g を得る。これに当量の硫酸を含む溶液を加えると硫酸塩を得る。

- (13) 無水エタノール 25 ml 中に水酸化カリウム 5 g を加え、更に *m*-トリフルオロメチル-フェニルジグアニド塩酸塩 7.1 g を加え、氷浴中で振り混ぜながらニコチン酸クロライド塩酸塩 4.5 g を加えた後、50~60℃で湯浴中で1時間加熱後、1昼夜放置し、水を加え析出する結晶を濾取し、*n*-ブタノールより再結晶を行なうと融点 219℃の 2-アミノ-4-(*m*-トリフルオロメチル-アニリノ)-6-(3-ピリジル)-1,3,5-トリアジン 1 g を得る。これに当量のニコチン酸を含む溶液を加えるとニコチン酸塩を得る。
- (14) アセトン 30 ml 中に水酸化カリウム 4.2 g を加え、更にフェニルジグアニド塩酸塩 5.4 g を

加えて混濁し、氷浴中で振り混ぜながら、ベンゾイルクロライド 4 ml を滴下し、約 5 時間室温で放置後、水を加え、析出する結晶を濾取し、*n*-ブタノールより再結晶を行なうと融点 198℃の 2-アミノ-4-アニリノ-6-フェニル-1,3,5-トリアジン 2 g を得る。これに当量の酒石酸を含む溶液を加えると酒石酸塩を得る。

上述の各実施例に於ける生成物の元素分析値を示すと次表の通りである。

表 ； 元素分析値

実施例		理論値例	実験値例
(11)	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ として		
	C	69.30%	69.16%
	H	5.45%	5.62%
	N	25.25%	25.09%
(12)	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ として		
	C	64.15%	64.08%
	H	5.78%	5.92%
	N	29.93%	29.68%

No 15

1171 5143-224866 (5)

(3)	$C_{13}H_{12}N_2F$ として	C	64.05%	64.10%
		H	4.50%	4.45%
		N	24.90%	24.94%
		F	6.75%	6.61%
(4)	$C_{13}H_{11}N_2O_2$ として	C	56.71%	56.88%
		H	6.23%	6.47%
		N	25.44%	25.41%
		O	11.62%	11.35%
(5)	$C_{13}H_{12}N_2$ として	C	67.40%	67.85%
		H	5.70%	5.62%
		N	26.40%	26.43%
(6)	$C_{12}H_{13}N_3$ として	C	63.42%	63.72%
		H	5.77%	5.72%
		N	30.81%	30.78%
(7)	$C_{10}H_{10}N_6O_2$ として	C	48.78%	49.06%
		H	4.09%	4.39%
		N	34.13%	34.17%
		O	13.00%	12.79%
(8)	$C_{10}H_{11}N_3$ として	C	75.90%	75.96%
		H	4.28%	4.32%
		N	19.82%	19.64%
(9)	$C_{10}H_{10}N_2Br$ として	C	42.88%	42.67%
		H	3.60%	3.80%
		N	25.00%	25.11%
		Br	28.52%	28.72%
(10)	$C_{15}H_{12}N_2F$ として	C	64.05%	63.87%
		H	4.30%	4.14%
		N	24.40%	24.63%
		F	6.75%	6.88%
(11)	$C_{14}H_{12}N_6$ として	C	63.62%	63.39%
		H	4.58%	4.60%
		N	31.80%	31.62%
(12)	$C_{13}H_{14}N_6$ として	C	64.73%	64.88%
		H	5.07%	4.84%
		N	30.20%	29.99%

No 17

03	$C_{13}H_{11}N_6F_3$ として	C	54.22%	54.50%
		H	3.34%	3.44%
		N	25.29%	25.17%
		F	17.15%	17.30%
00	$C_{12}H_{10}N_3$ として	C	68.42%	68.39%
		H	4.48%	5.09%
		N	26.06%	26.48%

6 前記以外の発明者、代理人

(1) 発明者

住所 京都府京都市東山区山科大宅坂ノ辻町8番地
氏名 富 岡 親 麿

(2) 代理人

住所 東京都千代田区神田錦糸町1丁目5番地
村山ビル 電話 (256) 5981~3
氏名 (6223) 辨 肆 士 山 田 恒 光

特許出願人

科 研 薬 化 工 株 式 公 社

特許出願人代理人

山 田 正 資

特許出願人代理人

山 田 恒 光

